

بررسی سطوح سرمی اینترلوکین-۲۳ و اینترلوکین-۱۰ در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در مقایسه با بیماران مبتلا به استئوپروز و افراد سالم

علی شهرکی^{۱*}، زهرا ذاکری^۲، مهدیه حسینیان^۱

^۱گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران؛ ^۲گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۳۱ تاریخ پذیرش: ۹۳/۸/۶

چکیده:

زمینه و هدف: سیتوکین ها در روندهایی که باعث التهاب، تخریب مفصلی و علائم خارج مفصلی که به همراه آرتریت روماتوئید دیده می شود، دارای نقش اساسی هستند. هدف از این مطالعه، بررسی نقش اینترلوکین-۲۳ و اینترلوکین-۱۰ در بیماری آرتریت روماتوئید قبل از درمان و سه ماه پس از درمان در مقایسه با گروه کنترل و افراد مبتلا به استئوپروز می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی، ۳۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید، ۳۰ فرد سالم بعنوان گروه کنترل و ۱۵ بیمار مبتلا به استئوپروز که از نظر سن و جنس همسان بودند انتخاب و نمونه های خون آن ها به منظور اندازه گیری سطوح سرمی اینترلوکین-۲۳ و اینترلوکین-۱۰ جمع آوری گردید. مقادیر سرمی اینترلوکین های مذکور به روش الیزا اندازه گیری شد.

یافته ها: میزان اینترلوکین-۲۳ در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل و افراد مبتلا به استئوپروز بود ($P=0/007$). مقادیر سرمی اینترلوکین-۲۳ در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید سه ماه بعد از درمان بطور معنی داری نسبت به مقادیر سرمی آن قبل از درمان کاهش یافته بود ($P=0/009$). مقادیر سرمی اینترلوکین-۱۰ در گروه بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید قبل از درمان نسبت به گروه کنترل و گروه مبتلا به استئوپروز اختلاف معنی داری نداشت، اما سطوح سرمی اینترلوکین مذکور در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید قبل از درمان و سه ماه بعد از درمان اختلاف معنی داری را نشان داد ($P=0/001$).

نتیجه گیری: اینترلوکین-۲۳ و اینترلوکین-۱۰ در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بسیار فعال بوده و دچار تغییرات شدیدی می شوند؛ در نتیجه این سیتوکین ها ممکن است، به مقدار زیادی در مکانیسم پاتولوژیک بیماری دخالت داشته باشند.

واژه های کلیدی: آرتریت روماتوئید، سیتوکین، اینترلوکین-۲۳، اینترلوکین-۱۰، استئوپروز.

مقدمه:

ابتلا به این بیماری هنوز شناخته نشده است؛ اما معلوم شده است که سیتوکین ها نقش مهمی در پیشبرد و تداوم بیماری بعهده دارند. در مفاصل سالم سیتوکین های پیش التهابی و ضدالتهابی در تعادل هستند، در حالی که در بیماری آرتریت روماتوئید تعادل بین این القاکننده ها و مهارکننده ها از بین می رود (۱-۳).

اینترلوکین-۲۳ (IL-23) در سال های اخیر شناسایی شده است و در بیماری های خود ایمنی مورد توجه

آرتریت روماتوئید یک بیماری خودایمنی سیستمیک است که یکی از مهمترین مشخصه های آن آسیب شدید مفاصل می باشد. در این بیماری روند التهاب مزمن مسئول تحریک مکانیسم های تخریب کننده مفصل هستند که باعث آسیب ساختاری و ناتوانی عملکردی آن می گردد. اختلالات استخوانی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نسبت به افراد معمولی در دوران یائسگی شدیدتر می شود. با وجودی که دلایل

زیادی قرار گرفته است (۵،۴). مطالعات نشان داده است در بیماری های خودایمنی IL-23 روی لنفوسیت های کمک کننده-۱۷ (Th17) که بازیگرهای کلیدی پروسه های خودایمنی می باشند؛ اثر گذاشته و این سلول ها را وادار به تولید IL-17 می نمایند، آنگاه IL-17 از طریق القای تولید سیتوکین های پیش التهابی دیگر نظیر اینترلوکین-۶ (IL-6)، اینترلوکین-۱ (IL-1) و فاکتور نکروز دهنده تومور- (TNF-) منجر به پیشرفت واکنش های التهابی می شود (۶).

IL-23 یک سیتوکین هتروداIMER و پیش التهابی است که به وسیله ماکروفاژها و سلول های دندریتیک فعال شده تولید می شود و از دو زیرواحد P40 و P19 تشکیل شده است. زیرواحد P40 یک زیرواحد مشترک بین IL-23 و IL-12 می باشد، با این وجود IL-23 و IL-12 فعالیت های متفاوتی را از خود نشان می دهند. گیرنده IL-23 و IL-12 دارای یک زنجیره مشترک به نام ۱ می باشد؛ ولی دومین زنجیره در گیرنده IL-12 زنجیره ۲ و در گیرنده IL-23 زیرواحدی به نام IL-23R می باشد. مطالعات گسترده ژنومی نشان داده است ژنی که IL-23R را کد می کند ارتباط بسیار چشمگیری را با چند بیماری خودایمنی مثل بیماری کرون و کولیت اولسروز دارد، در حالی که ژن هایی کدکننده IL-23P19، IL-12R1 و IL-12P40 هیچ ارتباطی را با این بیماری ها نشان نداده اند. سیگنالینگ IL-23 نیز مشابه IL-12 در ارتباط با مولکول انتقال دهنده سیگنال و فاکتور نسخه برداری (STAT) شامل STAT1، STAT3، STAT4، STAT5 و کیناز جانوس-۲ (JAK2) است. با این وجود فعال شدن STAT4 در سیگنالینگ IL-23 در مقایسه با سیگنالینگ IL-12 بسیار ضعیف تر است (۸-۶).

IL-10 یک سیتوکین پلئوتروپیک تنظیم کننده سیستم ایمنی است که میزبان را در برابر واکنش های ایمنی مرتبط با عفونت، خودایمنی و آلرژی حفاظت می کند. این سیتوکین در ابتدا به عنوان سیتوکین مخصوص سلول های TH2 شناسایی شد؛ اما مطالعات

بیشتر نشان داد که تقریباً همه سلول های دخیل در سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی مثل سلول های دندریتیک، ماکروفاژها، منوسیت ها، سلول های کشنده طبیعی، ائوزینوفیل ها، نوتروفیل ها و سلول های B و T می توانند آن را تولید کنند (۹). IL-10 برای کنترل فرایندهای التهابی بیان سیتوکین های پیش التهابی، کموکاین ها و مولکول های کمک تحریکی و ارائه دهنده آنتی ژن را در ماکروفاژها/منوسیت ها، نوتروفیل ها و سلول های T مهار می کند. از آنجا که رونویسی این پروتئین های التهابی از طریق فاکتور رونویسی NF-kB کنترل می شود، IL-10 اثرات ضد التهابی خود را از طریق مهار این فاکتور رونویسی اعمال می کند (۱۰). با توجه به اینکه مطالعات سال های اخیر نشان داده است که IL-23 می تواند در تشکیل سلول های استئوکلاست و آسیب مفاصل دخالت داشته باشد و از طرفی IL-10 از طریق مهار مکانیسم مربوط به IL-23 یعنی مهار فاکتور رونویسی NF-κB اثر ضد التهابی خود را اعمال می کند و نظر به اینکه اطلاعات محدودی درباره تغییرات این سیتوکین های مهم در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در دسترس می باشد؛ لذا این مطالعه با هدف اندازه گیری سیتوکین های مذکور در سرم خون بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و مقایسه آن با گروه کنترل و بیماران مبتلا به استئوپروز بعنوان یک بیماری غیر التهابی انجام شده است.

روش بررسی:

این مطالعه مقطعی (مورد-شاهدی) در کلینیک روماتولوژی در شهرستان زاهدان انجام گرفته است. در این مطالعه ۳۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید، ۱۵ بیمار مبتلا به استئوپروز (۱۰ زن و ۵ مرد) به عنوان یک بیماری غیر التهابی و ۳۰ نفر از افراد سالم که سابقه بیماری خود ایمنی، التهابی و بیماری خاصی دیگری نداشتند؛ به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند.

عدم حاملگی، عدم ابتلا به بیماری التهابی دیگری غیر از آرتریت روماتوئید، عدم مصرف داروهای ضد

التهابی و تشخیص بیماری برای اولین بار از معیارهای ورود به مطالعه بوده است. بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بر مبنای معیارهای کالج آمریکایی روماتولوژی (ACR) و توسط متخصص روماتولوژی تشخیص داده شدند.

از بین ۳۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید که قبل از درمان وارد مطالعه شده بودند، ۱۰ نفر به دلیل جابجایی و یا عدم مراجعه در محدوده زمانی مطالعه، در گروه بعد از درمان شرکت نداشته اند؛ بنابراین تجزیه و تحلیل نهایی روی ۲۰ نفر از بیماران (۴ مرد و ۱۶ زن) انجام شده است.

پس از تنظیم پرسشنامه و ثبت اطلاعات مربوط به بیماران خونگیری از این بیماران صورت گرفت و از هر یک از بیماران ۸ سی سی خون گرفته شد. نمونه های خون وریدی بین ساعت ۹-۱۲ جمع آوری گردیده و سرم آن با استفاده از سانتریفوژ در ۱۵۰۰ دور در دقیقه طی مدت زمان ۱۰ دقیقه جدا گردید و تا هنگام انجام آزمایش در فریزر ۸۰- نگهداری گردید.

اندازه گیری مقادیر سرمی IL-23 و IL-10 با استفاده از کیت های الایزای خریداری شده از شرکت eBioscience (کانادا) صورت گرفت. حساسیت کیت های مذکور برای IL-23 و IL-10 به ترتیب برابر ۴ پیکوگرم در میلی لیتر و ۱ پیکوگرم در میلی لیتر می باشد.

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به شماره ۸۹-۲۰۷۹ مورخ ۸۹/۸/۴ به تصویب رسیده است و افراد شرکت کننده در مطالعه قبل از انجام هر گونه نمونه گیری فرم های رضایت نامه مربوطه را مطالعه، تأیید و امضا نموده اند.

در تمام بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، برای درمان از متوتروکسات ۲/۵ mg، پردنیزولون ۵ میلی گرم، کلسیم، منیزیوم، روی، آلدرونا ۷۰ میلی گرم، آتروستاتین ۱۰ میلی گرم و سلوکوکسیب ۱۰۰ mg استفاده شد.

توزیع نرمال داده ها با استفاده از تست Kolomogrov-smirnov مشخص گردید. در شرایط توزیع نرمال، داده ها با استفاده از آزمون های t دانشجویی و آنالیز واریانس یک طرفه و در صورت نرمال نبودن، از آزمون های کروسکال والیس و ویلکاکسون تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها:

متوسط سنی در مبتلایان به آرتریت روماتوئید ۴۳/۷±۱۲/۱ (۲۷-۷۹) سال، در بیماران مبتلا به استئوپروز ۵۲/۳±۸/۴ (۴۰-۶۲) سال و در گروه کنترل ۴۲/۶±۹/۱ (۲۶-۷۵) سال بود.

بین مقادیر سرمی IL-23 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (۴۳/۷±۱۲/۱) پیکوگرم بر میلی لیتر و گروه کنترل سالم (۳۴/۰۷±۲۰/۳) پیکوگرم بر میلی لیتر اختلاف معنی داری مشاهده گردید (P=۰/۰۰۷). مقادیر سرمی IL-10 در گروه بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید قبل از درمان (۳/۸۱±۰/۰۶) پیکوگرم بر میلی لیتر نسبت به گروه کنترل سالم (۳/۷۴±۰/۱۲) پیکوگرم بر میلی لیتر اختلاف معنی داری را نشان نداد (P=۰/۵۱۷، جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه غلظت های سرمی ایتروکین-۲۳ و ایتروکین-۱۰ در گروه های مورد بررسی

گروه ها	گروه کنترل	گروه استئوپروز	گروه آرتریت روماتوئید	
			قبل از درمان	سه ماه بعد از درمان
ایتروکین-۲۳ (pg/ml)	۶۳۴/۰۷±۲۰۴/۳۲	۶۱۸/۹۷±۱۶۹/۶۱	۱۴۱۹/۷±۲۵۲/۷*	۷۴۸/۱±۲۰۹/۷**
ایتروکین-۱۰ (pg/ml)	۳/۷۴±۰/۱۲	۳/۶۲±۰/۳۴	۳/۸۱±۰/۰۶	۳/۰۲±۰/۰۴†

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می باشد. *P=۰/۰۰۷ در مقایسه با گروه کنترل و P=۰/۰۰۲ در مقایسه با گروه استئوپروز، **P=۰/۰۰۹ در مقایسه با قبل از درمان، †P=۰/۰۰۱ در مقایسه با قبل از درمان.

بین مقادیر سرمی IL-23 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید قبل از درمان ($1419/7 \pm 252/7$) پیکوگرم بر میلی لیتر) و بیماران مذکور سه ماه پس از درمان ($748/1 \pm 209/7$) پیکوگرم بر میلی لیتر) اختلاف معنی داری مشاهده شد ($P=0/009$)؛ همچنین اندازه گیری مقادیر سرمی IL-10 در این بیماران، اختلاف معنی داری را بین مقادیر سرمی IL-10 در گروه بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید قبل از درمان ($3/81 \pm 0/06$) پیکوگرم بر میلی لیتر) نسبت به گروه بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در سه ماه پس از درمان ($3/02 \pm 0/04$) پیکوگرم بر میلی لیتر) نشان داد ($P=0/001$)، جدول شماره ۱).

اختلاف معنی داری بین مقادیر سرمی IL-23 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید قبل از درمان ($1419/7 \pm 252/7$) پیکوگرم بر میلی لیتر) و بیماران مبتلا به استئوپروز ($618/9 \pm 169/6$) پیکوگرم بر میلی لیتر) مشاهده شد ($P=0/002$)؛ در حالی که مقادیر سرمی IL-10 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید قبل از درمان نسبت به افراد مبتلا به استئوپروز اختلاف معنی داری نداشت ($P=0/098$)، جدول شماره ۱).

بحث:

اینترلوکین-۲۳ و اینترلوکین-۱۰ از سیتوکین های حائز اهمیت در بیماری های خود ایمنی هستند؛ لیکن تاکنون مطالعات محدودی در مورد مقادیر سرمی آن ها در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید انجام شده است؛ بنابراین ضروری بود که سطوح سرمی اینترلوکین های مذکور در سرم خون بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در مقایسه با افراد کنترل سالم و همچنین افراد مبتلا به استئوپروز بعنوان یک بیماری غیر التهابی مورد مطالعه قرار گیرد.

در مطالعه حاضر غلظت های سرمی IL-23 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل و بیماران مبتلا به استئوپروز بعنوان یک بیماری غیر التهابی بود.

IL-23 یک سیتوکین پیش التهابی است که ابتدا بوسیله ماکروفاژها و سلول های دندریتیک بیان می شود. گیرنده آن روی سلول های حافظه T، سلول های کشنده طبیعی، ماکروفاژها، سلول های دندریتیک و سلول های T Naive در اثر فعال شدن بوسیله TGF- β و IL-6 دیده می شود. IL-23 متعلق به سیتوکین های خانواده IL-12 می باشد و هر دو IL-23 و IL-12 در گسترش سلول های تولید کننده IL-17 دخالت دارند. با این حال IL-12 و IL-23 در مراحل مختلف پاسخ التهابی نقش های جداگانه ای را بعهده دارند. IL-12 آغاز پاسخ التهابی را بوسیله القا گسترش سلول های Th1 که باعث تولید IFN- γ می شوند، بعهده دارد؛ اما IL-23 اگر چه شبیه IL-12 تولید IFN- γ را تحریک می کند؛ ولی تحریک کننده قوی تولید سلول های T حافظه می باشد که IL-12 دارای چنین اثری نیست؛ همچنین IL-23 مراحل انتهایی روند التهاب را تنظیم می کند و در گسترش سلول های TH17 دخالت دارد (۱۱، ۱۲).

اینترلوکین-۲۳ التهاب مزمن را از طریق دو مسیر مستقل القا می کند. مسیر اول با فعال ساختن سلول های TH17 می باشد و مسیر دوم با القا ترشح IL-17 بوسیله سلول هایی غیر از سلول های T می باشد (۵، ۱۳). TH17 که نقش مهمی در التهاب خود ایمنی دارد بوسیله IL-23 تحریک می شود و منجر به تحریک فعالیت استئوکلاست ها می گردد (۱۴). IL-17 که بوسیله سلول های TH17 تولید می شود، در سلول های استئوکلاست باعث بیان فعال کننده گیرنده NF- κ B (Receptor activator ligand or RANK) NF- κ B for می شود. IL-17 همچنین سلول هایی نظیر فیروبللاست ها و استئوبلاست ها را وادار به ساختن لیگاند فعال کننده گیرنده NF- κ B یا (RANKL) می سازد که یک فاکتور مهم برای تولید سلول های استئوکلاست می باشد. به این ترتیب RANKL روی سلول های مزانشیال نه تنها در تنظیم فعالیت استئوکلاست دخالت دارد، بلکه یک فاکتور کلیدی مربوط به روند آسیب استخوان است و فیروبللاست های سینوویال،

سلول های اندوتلیال و اپی تلیال را برای تولید IL-6، IL-8 و PGE2 تحریک می کند (۱۵). در واقع بیان RANKL در سلول های سینوویال به همراه سیتوکین های التهابی تمایز و فعال شدن استئوکلاست ها را تحریک می کند و منجر به تخریب استخوان می گردد (۱۵، ۱۶). چن و همکاران نشان دادند که IL-23 می تواند تشکیل استئوکلاست را از طریق دو مسیر مستقل تحریک کند. اول با اثر مستقیم روی سلول های پیش ساز میلوئید باعث ایجاد گیرنده فعال کننده NF-kappaB و بیان آن می شود (RANK) و دوم اینکه به طور غیر مستقیم بیان RANKL در استئوبلاست ها را افزایش می دهد؛ بنابراین به نظر می رسد که IL-23 از طریق فعال سازی RANKL در تخریب استخوانی آرتریت روماتوئید دخالت داشته باشد (۱۷). بیان بیش از حد mRNA اینترلوکین-۱۷ و زیر واحد P19 اینترلوکین-۲۳ و پروتئین در مایع مفصلی سرم و بافت های سینوویال مبتلا به آرتریت روماتوئید دیده شده است؛ در حالی که هر دوی آن ها در افراد سالم و استئوآرتریت وجود نداشته است (۱۸، ۱۹). افزایش IL-23 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نسبت به افراد کنترل و گروه استئوپروز حاکی از افزایش این سیتوکین پیش التهابی در اوایل بیماری آرتریت روماتوئید و شروع روند تخریب استخوان بوسیله مکانیسم های فوق الذکر دارد. کاهش چشمگیر غلظت این اینترلوکین سه ماه بعد از درمان می تواند بدلیل درمان های سرکوب کننده ایمنی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید باشد که به نوبه خود مکانیسم های آسیب سطوح مفصلی را مهار می کند. نتایج تحقیقات ما با نتایج Rasmussen و همکارانش که در سال ۲۰۱۰ انجام شده است، همخوانی داشت (۲۰). سایر نیز نشان داده اند که غلظت سرمی IL-23 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نسبت به گروه کنترل افزایش چشمگیری داشته است (۲۱-۲۳). مطالعات Abu Al Fadi و همکاران و Melis و همکاران نشان داد که مقادیر سرمی IL-23 با شدت بیماری همبستگی داشته و هرچه وخامت بیماری بیشتر باشد نشانگرهای پروتئین واکنش گر-C (CRP)، میزان سرعت رسوب گلبول های قرمز (ESR) و مقادیر

TNF- در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید افزایش می یابد و همچنین با مقادیر سرمی IL-23 نیز همبستگی مثبتی را نشان داده است؛ بنابراین IL-23 می تواند بعنوان یک نشانگر جدید برای تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید مورد توجه قرار گیرد و مهار آزادسازی آن درمان نوید بخشی برای بهبودی این بیماری التهابی خود ایمنی خواهد بود (۲۲، ۲۳).

آزمایشات ما درباره IL-10 نشان داد که غلظت های سرمی IL-10 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل و بیماران پس از درمان افزایش یافته بود. نتایج ما در رابطه با IL-10 با نتایج پژوهش Abdel Rahman و همکاران و Cush و همکارانش همخوانی داشت (۲۴، ۲۵)؛ ولی با نتایج Lacki و همکاران تفاوت داشت (۲۶).

IL-10 در ابتدا به عنوان فاکتور مهارکننده سنتز سیتوکین ها شناسایی شد؛ چون تولید سیتوکین ها بوسیله سلول های TH1 موش را مهار می کرد. امروزه می دانیم که IL-10 سیتوکینی با اثرات تنظیم کننده و مهارکننده است و اثرات متنوعی روی سلول های مختلف مثل ماکروفاژها، سلول های B، سلول های T سیتوتوکسیک، ماست سل ها و تیموسیت ها دارد. شواهد زیادی نشان می دهد که IL-10 دارای ویژگی های ضد التهابی است و تولید سیتوکین های پیش التهابی مثل IL-1، IL-6، TNF-، IL-18، GM-CSF، G-CSF، MIP 1 و MIP 1 را مهار می کند و منجر به کاهش میزان MHCII روی سطح ماکروفاژها شود. در مقابل این اثرات مهارکننده که توسط IL-10 اعمال می شود، IL-10 می تواند عملکردهای دیگر ماکروفاژها مثل افزایش FCR1 را تحریک کند و توانایی سیتوتوکسیک سلول های CD4 +T و میزان MHCII موجود بر سطح سلول های B را افزایش دهد (۲۷، ۲۸). با توجه به اینکه میزان IL-10 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید افزایش می یابد؛ بنابراین فرصت های زیادی برای مداخلات درمانی از طریق مسیرهای مربوط به اینترلوکین مذکور در آرتریت روماتوئید وجود دارد.

هنوز جنبه‌های زیادی از این سیتوکین‌ها شناسایی نشده است و لازم است تحقیقات بیشتری در خصوص شرایط آزادسازی و عملکرد آن انجام پذیرد.

نتیجه گیری:

نتایج ما نشان داد که IL-10 و IL-23 در آرتریت روماتوئید بسیار فعال هستند و سیتوکین‌های مذکور ممکن است در مکانیسم‌های پاتوژنز بیماری دخیل بوده و منعکس کننده درجه التهاب در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید باشند. با این وجود تحقیقات جزئی‌تر و بیشتری لازم است تا نقش IL-10 و IL-23 را در پاتوژنز بیماری آرتریت روماتوئید مشخص نماید. علاوه بر این به نظر می‌رسد، سیتوکین‌های مذکور به خصوص IL-23 نشانگرهای بیولوژیک مناسبی برای تشخیص آرتریت روماتوئید هستند و احتمالاً داروهای

بیولوژیکی تقویت کننده اثر IL-10 و مهارکننده‌های IL-23 همانند داروهای آنتی-TNF که در حال حاضر در دسترس هستند، برای درمان این بیماری مناسب خواهند بود.

تشکر و قدردانی:

این مقاله حاصل پایان نامه خانم مهدیه حسینیان به شماره ۵۸۴ برای اخذ کارشناسی ارشد از دانشگاه سیستان و بلوچستان بوده است و از حمایت‌های مالی این دانشگاه برخوردار شده است. بدینوسیله از تمامی مسئولین دانشگاه سیستان و بلوچستان سپاسگزاری می‌گردد؛ همچنین از همکاری مسئولین محترم بیمارستان علی ابن ابیطالب زاهدان و آزمایشگاه پاستور زاهدان، خانم رودابه سرابندی و آقای شیرکو امینی کمال تشکر و قدردانی را می‌نمایم.

منابع:

1. Mu R, Huang HQ, Li YH, Li C, Ye H, Li ZG. Elevated serum interleukin 33 is associated with autoantibody production in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010; 37(10): 2006-13.
2. Shahraki A, Zakeri Z, Hosseinian M, Hajnegad S. interleukin-33 and interleukin-18 serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis. *J Birjand Univ Med Sci*. 2014; 21(1): 86-95.
3. Khani H. The study of bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2013; 15(2): 53-60.
4. Lupardus PJ, Garcia KC. The structure of interleukin-23 reveals the molecular basis of p40 subunit sharing with interleukin-12. *J Mol Biol*. 2008; 382(4): 931-41.
5. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2005; 201(2): 233-40.
6. Hillyer P, Larche MJ, Bowman EP, McClanahan TK, de Waal Malefyt R, Schewitz LP, et al. Investigating the role of the interleukin-23/-17A axis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(12): 1581-9.
7. Kim HR, Cho ML, Kim KW, Juhn JY, Hwang SY, Yoon CH, et al. Up-regulation of IL-23 p19 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by IL-17 through PI3-kinase-, NF-kappa B- and p38 MAPK-dependent signaling pathways. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(1): 57-64.
8. Paradowska-Gorycka A, Grzybowska-Kowalczyk A, Wojtecka-Lukasik E, Maslinski S. IL-23 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*. 2010; 71(3): 134-45.
9. Ng T H, Britton G J, Hill EV, Verhagen J, Burton BR, Wraith DC. Regulation of adaptive immunity; the role of interleukin-10. *Front Immunol*. 2013; 4(129): 1-13.
10. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy--review of a new approach. *Pharmacol Rev*. 2003; 55(2): 241-69.

11. AlFadhli S. The interleukin-23/interleukin-17 axis and the role of Treg/Th17 cells in rheumatoid arthritis and joint destruction. *OA Arthritis*. 2013; 2(1): 1-6.
12. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002; 168(11): 5699-708.
13. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006; 116(5): 1218-22.
14. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006; 203 (12): 2673-82.
15. Paradowska A, Masliniski W, Grzybowska-Kowalczyk A, Lacki J. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2007; 55(5): 329-34 .
16. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravalles EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(9): 1068-76.
17. Chen L, Wei XQ, Evans B, Jiang W, Aeschlimann D. IL-23 promotes osteoclast formation by up-regulation of receptor activator of NF-kappaB (RANK) expression in myeloid precursor cells. *Eur J Immunol*. 2008; 38(10): 2845-54.
18. Kim HR, Kim HS, Park MK, Cho ML, Lee SH, Kim HY. The clinical role of IL-23p19 in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007; 36(4): 259-64.
19. Paradowska-Gorycka A, Grzybowska-Kowalczyk A, Wojtecka-Lukasik E, Maslinski S. IL-23 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*. 2010; 71(3): 134-45.
20. Rasmussen TK, Andersen T, Hvid M, Hetland ML, Horslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, et al. Increased interleukin 21 (IL-21) and IL-23 are associated with increased disease activity and with radiographic status in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010; 37(10): 2014-20.
21. Ning Z. Increased interleukin-23 is associated with increased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Chinese Med J*. 2013; 126(5): 850-4.
22. Melis L, Vandooren B, Kruithof E, Jacques P, De Vos M, Mielants H, et al. Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(3): 618-23.
23. Abu Al Fadl EM, Fattouh M, Allam AA. High IL-23 level is a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. *Egypt J Immunol*. 2013; 20(2): 85-92.
24. Rahman EMA, Ezzat H, Mohsen MMA, Yosef K. Interleukin-10, Interleukin-16 and Interferon- in serum of patients with rheumatoid arthritis and correlation with disease activity. *Egypt J Hospit Med*. 2005; 200: 46-57.
25. Cush JJ, Splawski JB, Thomas R, McFarlin JE, Schulze-Koops H, Davis LS, et al. Elevated interleukin-10 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(1): 96-104.
26. Lacki JK, Klama K, Mackiewicz SH, Mackiewicz U, Muller W. Circulating interleukin 10 and interleukin-6 serum levels in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or gold salts: preliminary report. *Inflamm Res*. 1995; 44(1): 24-6.
27. Puliti M, Von Hunolstein C, Verwaerde C, Bistoni F, Orefici G, Tissi L. Regulatory role of interleukin-10 in experimental group B streptococcal arthritis. *Infect Immun*. 2002; 70(6): 2862-8.
28. Johansson AC, Hansson AS, Nandakumar KS, Backlund J, Holmdahl R. IL-10-deficient B10.Q mice develop more severe collagen-induced arthritis, but are protected from arthritis induced with anti-type II collagen antibodies. *J Immunol*. 2001; 167(6): 3505-12.

The study of interleukin-23 and interleukin-10 serum levels in patients with rheumatoid arthritis compared to osteoporosis and healthy subjects

Shahraki A^{1*}, Zakeri Z², Hosseinian M¹

¹Biology Dept., University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, I.R. Iran;

²Internal Medicine Dept., Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, I.R. Iran.

Received: 21/May/2014 Accepted: 28/Oct/2014

Background and aims: Cytokines play a crucial role in the processes which induce inflammation, joint destruction and extra-articular signs associated with rheumatoid arthritis. The aim of this study was to examine the role of IL-23 and IL-10 in rheumatoid arthritis in pretreatment and post-treatment compared to healthy control subjects and osteoporosis patients.

Methods: In this cross-sectional study, 30 patients diagnosed with RA and 30 healthy controls subjects and 15 patients with osteoporosis matched to age and gender were selected. Blood samples were collected from the patients and the control group to determine IL-23 and IL-10 serum levels. The serum levels of IL-23 and IL-10 were measured by ELISA assay.

Results: IL-23 serum levels in RA patients were more than IL-23 serum levels in control group and osteoporosis group and was considered a significant difference ($P=0.007$). IL-23 serum levels in the patient group three months after treatment decreased significantly compared to RA subjects before treatment ($P=0.009$). There was no significant difference between IL-10 serum levels in RA patients group before treatment compared to control group and osteoporosis group, but IL-10 serum levels in RA group before treatment and three months after treatment showed a significant difference ($P=0.001$).

Conclusion: The results showed that IL-23 and IL-10 are highly active in RA and these cytokines might be closely involved to pathogenic mechanisms of the disease.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Cytokine, Interleukin-23, Interleukin-10, Osteoporosis.

Cite this article as: Shahraki A, Zakeri Z, Hosseinian M. The study of interleukin-23 and interleukin-10 serum levels in patients with rheumatoid arthritis compare to osteoporosis and healthy control subjects. J Shahrekord Univ Med Sci. 2015; 17(3): 40-47.

***Corresponding author:**

Biology Dept., University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, I.R. Iran, Tel: 00985433446565,
E-mail: ashahraki@science.usb.ac.ir